



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MIDOSTAURIN

INDICAȚIE:

La pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie granulocitară acută (LGA), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu Rydapt în monoterapie.

Data depunerii dosarului	07.06.2018
Numărul dosarului	25837

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MIDOSTAURIN

1.2. DC: RYDAPT

Cod ATC: L01XE39

1.4. Data eliberării APP: 18/09/2017

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Ltd

1.6. Tip DCI: orfan

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsule moi
Concentrația	25 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	4x Cutie cu 28 capsule

1.8.1. Pret (RON)- Ordin 1468/2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	66083,66
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	590,03



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Rydapt (EMA 24.05.2018)

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului conform RCP
La pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie granulocitară acută (LGA), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu Rydapt în monoterapie	Doza recomandată de Rydapt este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală. Rydapt se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant hematopoietic cu celule stem (TCS), administrarea de Rydapt trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS. Dozele trebuie ajustate în funcție de toxicitate (conform măsurilor recomandate Tabel 1, RCP)	Până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Modificările dozei în LGA

Recomandările privind modificarea dozelor de Rydapt la pacienții cu LGA sunt prezentate în Tabelul 1.



Tabelul 1 Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Rydapt la pacienți cu LGA

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Rydapt
Inducție, consolidare și întreținere	Infilttrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Rydapt pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea Rydapt la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤ 1 .
	Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Rydapt până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Rydapt au ajuns la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea Rydapt.
	Interval QTc >470 msec și ≤ 500 msec	Se reduce doza de Rydapt la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea Rydapt la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea Rydapt 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc >500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea Rydapt pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea Rydapt la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Rydapt în timpul ciclului respectiv. Administrarea Rydapt poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea Rydapt până când NAN are valori $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN $<1,0 \times 10^9/l$) persistă >2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Rydapt, se oprește definitiv administrarea Rydapt.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.
- experiența clinică privind administrarea Rydapt la pacienții cu vârsta de 60-70 ani este limitată
- nu există experiență clinică privind administrarea Rydapt la pacienții cu vârsta peste 70 ani.
- la pacienții cu vârsta ≥ 60 ani, Rydapt trebuie utilizat numai la cei eligibili pentru a li se administra chimioterapie intensivă de inducție, cu status adecvat de performanță și fără comorbidități semnificative.

Insuficiență renală

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.
- experiența clinică privind administrarea Rydapt la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată



- nu sunt disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasă Child-Pugh A sau B).
- nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

2. LEUCEMIE GRANULOCITARĂ ACUTĂ (LGA)

Generalități

Leucemiile acute reprezintă proliferații necontrolate de celule maligne, imature (blaști) din sistemul hematopoietic. În această afecțiune limfocitele anormale se multiplică rapid și au o durată mare de viață, circulând în număr mare prin sânge. După o anumită perioadă de timp, acestea ajung să înlocuiască globulele albe normale, cu rol în apărarea antiinfecțioasă, hematiile și trombocitele din măduva osoasă. Spre deosebire de leucemiile cronice, leucemiile acute apar în câteva săptămâni și determină apariția precoce a simptomelor, severe în unele situații.

Există două grupuri de leucemii acute: leucemii acute limfoblastice și leucemii acute mieloblastice. În cadrul fiecărei grupe se cunosc mai multe subgrupe în funcție de caracteristicile celulei blastice.

Leucemia mieloidă acută (LAM) este termenul stabilit și recomandat de clasificarea OMS (WHO) pentru hemopatiile maligne și este caracterizată prin prezența clonelor maligne în celulele mieloides din măduva osoasă unde maturarea lor a fost blocată la nivelul de blast.

LAM include proliferații necontrolate ale liniei mieloides **granulocitară**, monocitară, eritrocitară și megakariocitară.

Multiplicarea necontrolată a blaștilor determină:

- alterarea producției de celule sangvine (trombocite, eritrocite și leucocite) cu apariția de hemoragii, anemie și scăderea imunității organismului,
- infiltrarea organelor (în special splina, ficatul și tegumentul) de către aceste celule cu creșterea dimensiunii acestora și alterarea funcțiilor lor. Orice organ poate fi potențial afectat.

➤ **Etiologia LAM**

Proliferarea necontrolată a blaștilor este rezultatul alterării mecanismelor de control și reglare a creșterii și diferențierii celulare.

Studii epidemiologice efectuate pe grupuri mari de pacienți au arătat că radiațiile, fumatul, expunerea la factorii de mediu și medicamentele chimioterapice pot contribui la etiopatogenia leucemiilor acute mieloides. Factorii de risc au ca rezultat deteriorarea ADN-ului, precum și apariția de boli congenitale și polimorfisme ale genei asociate cu afectarea ADN-ului.



Principali factori de risc asociați cu LAM

Boli ereditare	Sindromul Dwon Sindromul Klinefelter Sindromul Patau Ataxia telangiectazia Sindromul Schwachman Neurofibromatoza Anemia Fanconi Sindromul Li-Fraumeni
Carcinogeni ocupaționali și factorii de mediu	Benzen Pesticide Fumatul Erbicide
Chimioterapia	Agenti alchilanți Inhibitori de topoisomereză II Antracicline
Expunerea la radiații	

Tipuri de leucemie acută mieloblastică

LMA este clasificat pe baza criteriilor morfologice și citochimice, conform schemei FAB (French, American and British), care include opt subtipuri majore, M0-M7 (vezi tabelul 112-1).



Tabelul 112-1

Clasificarea FAB (Franco-Americană-Britanică) a LMA

Sub-tip FAB	% cazuri	Morfologie	Citochimie ^a			Asociere citogenetică ^d
			Peroxidază/ Negru de Sudan	Esterază nespecifică ^b	Citometrie de flux ^c	
M0: leucemie cu diferențiere minimă	2-3	Imatură	-	-	CD13 sau 33	
M1: leucemie mieloblastică fără maturare	20	Puțini blaști cu granulații azurofile, corpi Auer sau ambele	3% și peste	-	CD13, 33,34 HLA-DR+	
M2: leucemie mieloblastică cu maturare	25-30	Granulații azurofile, corpi Auer adesea prezente Variantă: M2Baso-blaști cu granule bazofile	+	-	CD13, 15, 33, 34, HLA-DR+	t(8;21) (q22;q22) ^f
M3: leucemie promielocitară hipergranulară	8-15	Promielocite hipergranulare cu multipli corpi Auer Variantă hipogranulară	+	-	CD13, 15, 33, HLA-DR-	t(15;17) (q22;q11-12)
M4: leucemie mielomonocitară	20-25	Blaști granulo- și monocitari Variantă M4Eo: eosinofile anormale crescute în măduvă	+/-	+	CD11b,13,14, 15, 33, HLA-DR+	M4Eo:inv(16) (p13q22)
M5: leucemie monocitară	20-25	M5a nediferențiată, M5b diferențiată	-	+	CD11b,13,14, 15,33, HLA-DR+	11q23 translocție
M6: eritro-leucemie (Boala Di Gugliemo)	5	Peste 50% din celule nucleate eritroblasti mieloblasti peste 30% din celulele non-eritroide	+/-	-	CD33, HLA-DR+	
M7: leucemie megacarioblastică	1-2	peste 30% megacarioblasti din totalul celulelor nucleate	-	-	CD33, 41	

^a Colorația Schiff cu acid periodic este caracteristică pentru precursorii eritroizi neoplazici din M6

^b Cu inhibiție cu fluor

^c Antigenele listate sunt cel mai frecvent exprimate în subtipul FAB respectiv

^d Un subset din M2 și M5 prezintă anomalia citogenetică menționată

^e Pozitivitatea CD19 este asociată în mod caracteristic cu t(8;21)

^f Prezența CD14 denotă o linie monocitară

Sursă: JM Bennet et al, Ann Intern Med 103:620, 1985; BD Cheson et al, J Clin Oncol 8:813, 1990

Pe baza criteriilor stabilite de OMS și grupul FAB a fost emis un set de recomandări privind definirea și enumerarea celulelor blastice astfel:

- tipul I -blast agranular-ce prezintă următoarele caracteristici morfologice : celulă nediferențiată cu cromatină fină, cu nucleoli proeminenți, cu raport nucleo-citoplasmatic mare(80-90%), citoplasmă bazofilă, agranulară.
- tipul II-blast granular-cu caracteristici similare tipului I de blast , dar cu raport nucleo-citoplasmatic mai mic(60-70%), corpi Auer prezenți sau nu ,cu citoplasmă bazofilă care conține câteva granulații.
- tipul III-blast hipergranular- cu caracteristici similare tipului II , dar conținutul citoplasmei în granulații este mai mare de 20 granule, nucleul fiind dispus central fără halou perinuclear (zonă Golgi)-în clasificarea FAB fiind recunoscut ca promielocit



- Blaștii caracteristici subtipurilor FAB de leucemii acute mieloide:

Tipuri FAB	Tipuri de blaști
M1	Blaști de tipul I, II
M2	Blaști de tipul I, II, III
M3	Promielocite atipice
M4	Blaști de tipul I, II, III, monoblaști, promonocite
M5	Monoblaști, promonocite, monocite
M6	Eritroblaști patologici, mieloblaști de tipul I, II, III
M7	Megakarioblaști

Pe baza **criteriilor imunofenotipice** poate fi studiat fenotipul celulelor din LAM cu ajutorul citometriei cu flux multiparametric, după marcarea cu anticorpi monoclonali împotriva antigenelor de pe suprafața celulelor. Rezultatele sunt utile atât pentru diagnostic, cât și pentru prognostic.

Clasificarea cromozomială a celulei leucemice oferă cele mai importante informații prognostice în LAM, înainte de inițierea tratamentului.

Au fost asociate în mod invariabil cu un grup specific FAB: t(15;17)(q22;q11-12) cu M3 și inv(16)(p13q22) cu M4Eo. Asociate mai frecvent cu vârsta tânără a pacienților sunt t(8;21) și t(15;17), iar cu vârsta mai înaintată del(5q) și del(7q).

Modificări genetice în LAM

Descoperirea și aplicarea biologiei moleculare a permis descrierea unui număr mare de anomalii moleculare recurente în LAM. În prezent, un număr tot mai mare de mutații recurente sunt raportate și implicate în patogeniza leucemiilor. Cele mai importante mutații sunt reprezentate de :

- FLT 3
- NPM1
- RUNX 1
- CEBPA.

Toate acestea anomalii și mutații genetice au fost analizate prin tehnici de PCR, FISH, RT-PCR.

➤ **Simptomele leucemiei acute mieloblastice**

Simptome constituționale în LAL:

- senzație de rău, disconfort,
- astenie,
- scăderea apetitului,
- scădere în greutate,
- febră,
- dureri osteo-articulare,

Simptome determinate de infiltrarea leucemică a măduvei:



- hemoragii, de obicei usoare care afectează pielea și mucoasele (hemoragii la nivelul mucoasei bucale, alteori mucoasa nazală, mucoasa vezicii urinare, mucoasa rectală),
- infecții însoțite, de obicei, de febră,
- anemie

Simptome determinate de infiltrarea țesuturilor și organelor:

- creșterea ganglionilor, a splinei și ficatului prin infiltrarea cu blaști
- infiltrarea sistemului nervos central
- infiltrarea altor organe și țesuturi (piele, mucoase, prostată, sân, plămân, uter, ovare, oase). Aceste formațiuni reprezintă tumori de celule leucemice și sunt denumite **sarcom granulocitar sau clorom**.

➤ **Diagnostic LAM**

Stabilirea diagnosticului de LAM trebuie să includă morfologia, citochimia, imunofenotiparea, citogenetica și genetica moleculară [în principal reacția de polimerizare în lanț (PCR) și tehnicile de hibridizare fluorescentă in situ (FISH)].

➤ **PROTOCOL DE INVESTIGAȚII ÎN LEUCEMII ACUTE**

Investigații la diagnostic

1. Citologie, imunologie - sânge periferic

- hemograma
- tablou sanguin
- reticulocite
- ± citochimie – Perox, PAS
- imunofenotipizare - citometrie de flux
- tipaj HLA – la pacient și la posibili donatori de celule stem (frati, surori)

2. Citologie, imunologie – măduvă osoasă

- aspirat medular
- citochimie
- ± citometrie de flux
- biopsie osteo-medulară
- în caz de puncție alba sau neconcludentă
- dacă se impune imunohistochimie (în lipsa citometriei de flux)

3. Citogenetică - cariotip – preferabil din aspirat medular

4. Biologie moleculară – se indică în general în caz de cariotip normal:

- de rutina:
- mutațiile NPM1 și FLT3 în LAM cu cariotip normal
- BCR-ABL în cazul LAL Philadelphia pozitivă
- exceptional se pot indica alți markeri moleculari, în cazuri individuale pentru confirmarea sau infirmarea unui examen citogenetic neconcludent

5. Biochimie

- uzuale – ASAT/ALAT, bilirubină, azot, creatinină, glicemie
- acid uric
- LDH
- ionogramă (Na, K, Ca, P)
- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative



6. Hemostaza

- TQ, APTT, Fibrinogen, PDF

7. Imagistică

- Rx torace
- Ecocardiografie (fracție de ejeție)
- CT, RMN – la indicație

8. Examen lichid cefalorahidian (în caz de LAL sau LAM 4,5)

9. Bacteriologie

- hemoculturi >37,8°C (temperatura periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3°C)
- exudat faringian, examen spută, urocultură, coprocultură (în caz de simptomatologie sugestivă ± febră)

➤ **Evaluarea riscului și factori de prognostic**

Prognosticul în leucemiile acute este unul incert, depinzând de o serie de caracteristici clinice și biologice care pot determina probabilitatea ca un pacient să răspundă sau nu la tratament.

Evaluarea riscului în LAM include vârsta pacientului, numărul inițial de leucocite, subtipul LAM, datele cariotipice, comorbidități și markerii moleculari. Caracteristicile citogenetice, evaluate prin FISH, reprezintă un factor foarte important de prognostic LAM. LAM cu translocatia t(15;17) LAP (leucemie acută promielocitară), t(8;21) și t(16;16) (incluzând leucemia acută mieloblastică cu preponderanță granulocitelor eozinofile) sunt considerate la fel de favorabile, ca și LAM cu mutațiile în C/EBP alfa, și gena nucleoplasminei.

Printre modificările moleculare prognostice, unul dintre cei mai importanți factori este prezența mutațiilor genei tirozin kinazei 3 (FLT3), care apare în aproximativ 30% dintre pacienții adulți cu LAM și are un impact negativ substanțial asupra prognosticului (Pemmaraju, Kantarjian, Ravandi și Cortes, 2011).

Pacienții pozitivi pentru modificări ale genei FLT3 au prognostic mai prost comparativ cu cei care nu prezintă această mutație pentru FLT3 (Pemmaraju et al., 2011).

FLT3 codifică o tirozin kinază a receptorului de clasă III care prezintă 5 domenii asemănătoare imunoglobulinei, un domeniu transmembranar, un domeniu juxtamembranar citoplasmatic și două domenii de tirozin kinază. FLT3 joacă un rol critic în hematopoieza normală și în proliferarea celulară în celulele stem pluripotente și progenitoare hematopoietice. În mod obișnuit au fost identificate în celulele blastice ale pacienților cu LAM două mutații care activează FLT3 - duplicare tandem internă [ITD] și mutații punctiforme, ambele putând apărea în domeniul juxtamembranar sau în domeniul tirozin kinazei.

Factorii prognostici în LAM pot fi legați de pacient sau de boală. Factorii legați de pacient (de exemplu vârsta, comorbidități) sunt factori predictor ai mortalității legate de tratament: rata de supraviețuire la 5 ani este cuprinsă între 3% și 8% pentru pacienții cu vârsta de peste 60 ani, comparativ cu rata de supraviețuire la 5 ani de 50% pentru pacienții mai tineri (Visser et al., 2012). Factorii ce țin de boală (de exemplu, numărul de globule albe, sindromul mielodisplazic anterior sau terapia citotoxică pentru o altă afecțiune și modificările genetice ale celulelor leucemice, inclusiv modificările în FLT3) prezic rezistența la terapie.

Factorii de risc standard pentru LAM:

Favorabil	LAP cu t(15;17)
	LAM CU t(8;21) SAU inv 16
	Mutație C/EBP alfa CEBPα cu profil citogenic normal



	Cariotip normal cu mutație NPM și fără mutație FLT3 ITD
Intermediar	LAM cu profil citogenetic normal și fără caracteristici moleculare nefavorabile
	FLT3 ITD cu cariotip normal
Nefavorabil	Anomalii complexe de cariotip (>3)
	Cariotip monozomal

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În 29 iulie 2009 medicamentului cu DCI Midostaurin s-a acordat, de către Comisia Europeană, statutul de orfan (EU/3/04/214), pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute în baza îndeplinirii a 3 condiții:

- 1) se administrează într-o patologie considerată gravă;
- 2) existau și alte metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament, la momentul evaluării medicamentului
- 3) boala este rară (aproximativ 3,7 persoane la 100000 locuitori din UE) sau tratamentul necesită investiții destul de mari.

Midostaurin inhibă receptorii multipli ai tirozin kinazelor, inclusiv kinaza FLT3 și KIT. Midostaurin inhibă semnalizarea receptorului FLT3 și induce oprirea ciclului celular și apoptoza în celulele leucemice care exprimă receptori mutați FLT3 ITD sau TKD sau exprimă în exces receptori de tip „wild” FLT3.

În plus, midostaurin inhibă diverși alți receptori ai tirozin kinazelor, precum sunt PDGFR (receptor al factorului de creștere derivat din trombocite) sau VEGFR2 (receptor 2 al factorului de creștere endotelial vascular), precum și alte componente ale familiei serin/treonin kinaze PKC (proteîn kinază C). Midostaurin se leagă la domeniul catalitic al acestor kinaze și inhibă semnalizarea mitogenă a factorilor respectivi de creștere la nivel celular, ducând la oprirea creșterii.

Midostaurin în asociere cu substanțele active administrate în chimioterapie (citarabină, doxorubicină, idarubicină și daunorubicină) acționează sinergic prin inhibarea creșterii liniilor celulare LGA care exprimă FLT3-ITD.

La momentul reevaluării Midostaurinului ca medicament orfan, leucemia mieloblastică acută afecta prevalența leucemiei mieloblastice acute a fost estimată la aproximativ 1 persoană din 10000. Aceasta este echivalentă cu un total de aproximativ 52000 de persoane din UE.

În 20 iulie 2017, Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP) a adoptat o opinie favorabilă, recomandând autorizarea punerii pe piață a medicamentului Rydapt indicat la pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie granulocitară acută (LGA), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu Rydapt în monoterapie

Rydapt a fost evaluat în cadrul unui studiu principal, care a cuprins 717 de astfel de pacienți și care comparat Rydapt cu placebo, inițial prin adăugare la tratamentul cu alte medicamente împotriva cancerului, urmată de tratament cu Rydapt sau cu placebo în monoterapie la pacienții a căror boală a răspuns la tratamentul inițial. Aproximativ 51 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Rydapt și 43 % dintre cei cărora li s-a administrat placebo erau încă în viață după 5 ani.

Rydapt a dovedit îmbunătățirea duratei de supraviețuire la pacienții cu LAM cu mutație FLT3.



4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE MIELOBLASTICE

Conform ghidului clinic **ESMO** referitor la diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea leucemiilor acute mieloblastice (LAM) la pacienții adulți, **publicat în anul 2013** (*Journal of Radiotherapy and Medical Oncology*), se recomandă efectuarea terapiei LAM în cadrul studiilor clinice și administrarea numai în centre experimentate, cu o infrastructură multidisciplinară adecvată și cu un număr de cazuri tratate suficient de mare.

Tratamentul intensiv

Chimioterapia intensivă cuprinde fazele de inducție, consolidare și (rar) menținere. Pacienții care pot fi tratați prin alloSCT (programat pentru faza de consolidare) trebuie să fie identificați cât mai devreme după diagnosticare sau în timpul chimioterapiei de inducție [nivel de evidență I, grad de recomandare A].

- **Tratament intensiv** - pacienții necesită montarea unui cateter venos central, care se va efectua la nevoie după administrarea unor transfuzii trombocitare;
- **Chimioterapia de inducție** - include o antraciclină (idarubicină sau daunorubicină) și citarabină, alături de regimul "3+7". Datele referitoare la creșterea dozelor de daunorubicină pentru îmbunătățirea evoluției LAM par promițătoare, dar este necesară o monitorizare mai îndelungată pentru susținerea unei recomandări ferme [nivel de evidență II, grad de recomandare C].

Răspunsul la terapie de inducție este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

- În timpul **aplaziei post chimioterapie de inducție**, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.
- Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, **blaști sub 5% în măduvă**, absența imunofenotipului de celula stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

Factorii de creștere hematopoetică pot fi adăugați, opțional, la chimioterapia intensivă de inducție; informațiile referitoare la rolul acestora în reducerea incidenței și/sau a severității complicațiilor infecțioase din timpul aplaziei medulare, precum și dovezile referitoare la beneficiul pe care l-ar putea oferi prin creșterea sensibilității celulelor leucemice la agenții citostatice, nu sunt considerate suficiente [nivel de evidență II, grad de recomandare C].

Terapia de consolidare din LAM este indicată după ce pacientul a obținut remisiunea clinică și hematologică [I, A]. Nu a fost stabilit un consens referitor la regimul terapeutic "optim" care trebuie administrat după obținerea remisiunii.

Criteriile de remisiune completă pentru LAM:

- Pacient asimptomatic
 - Fără adenopatii/organomegalii
 - Neutrofile > 1500/mm³; Trombocite >100.000/mm³, Hgb>10g/dl
 - Fără a blaști în sângele periferic
 - Blaști medulari <5%
 - Fără anomalii citogenetice
- La pacienții care prezintă **LAM cu risc redus**, aflați la prima remisiune, cu risc de recidivă de cel mult 35%, nu este justificată efectuarea alloSCT, deoarece efectele toxice ale acestuia și/sau riscul de mortalitate asociată cu transplantul depășesc beneficiile. De asemenea, acești pacienți pot primi terapie de salvare, inclusiv alloSCT, în timpul celei de-a doua remisiuni.



- Pacienții care prezintă **LAM cu risc redus** (inclusiv LAM cu mutații NPM fără duplicații interne în tandem ale FLT3 (FLT3-ITD), LAM-CBF și LAM cu mutație bialelică a CEBP α), precum și pacienții la care nu este indicată efectuarea alloSCT din alte motive, se recomandă să primească cel puțin un ciclu de chimioterapie intensivă de consolidare, care este preferabil să includă citarabină în doze intermediare sau înalte [nivel de evidență I, grad de recomandare A].
- Pacienții cu LAM din grupurile cu **risc intermediar sau înalt**, cu o rudă cu HLA identic, pot fi candidați pentru alloSCT, dacă vârsta și scorul lor de performanță permit acest tratament.
- Pacienții din **grupuri de risc care nu au un donator în familie** pot fi incluși în vedere pentru un alloSCT de la un donator neînrudit compatibil pentru HLA, identificat cu ajutorul unui registru internațional de donatori.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

➤ La sfârșitul tratamentului de consolidare

1. Citologie, imunologie

- hemograma

- tablou sanguin

- medulograma

- citometrie in flux – se poate face in LAL pentru aprecierea bolii minime reziduale

4. Citogenetica – cariotip – dacă initial cariotipul a fost anormal

5. Biologie moleculara – dacă exista un marker initial (cuantificabil sau necuantificabil). In cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare si pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

Regimurile de condiționare pentru alloSCT cu chimioterapie cu intensitate redusă pot fi utilizate în cazul pacienților cu vârste mai înaintate (în special cei cu vârsta > 50 de ani), dar există dovezi care sugerează că RIC ar putea fi utilizată și la adulți mai tineri [nivel de evidență II, grad de recomandare B].

Rolul chimioterapiei cu doze mari, asociată cu re-transfuzia celulelor stem autologe în LAM rămâne controversat. Date recente sugerează că ar putea reprezenta o opțiune adecvată (și astfel, o alternativă la alloSCT) la pacienții din grupul cu risc intermediar. Deși poate prelungi intervalul scurs până la recidivă sau durata remisiunilor, potențialul acestuia de prelungire a supraviețuirii generale este incert [nivel de evidență I, grad de recomandare C].

Tratamentul non-intensiv al LAM

În multe situații, pacienții care prezintă co-morbidități semnificative și vârstnicii nu sunt eligibili pentru administrarea unui tratament intensiv. Aceștia ar trebui să primească cel mai bun tratament suportiv sau un tratament sistemic paliativ, cu doze mici de citarabină sau un agent demetilant, de exemplu decitabină sau azacitidină [nivel de evidență II, grad de recomandare B].

Leucocitoza excesivă cauzată de eliberarea blastilor maligni în circulația periferică poate fi redusă cu ajutorul agenților de citoreducție, de tipul hidroxiureei sau al citarabinei în doze mici, care, însă, reduc în același timp și numărul de celule sanguine normale (eritrocite, neutrofile sau trombocite).

Tratamentul infecțiilor asociate cu neutropenia și transfuziile administrate pentru compensarea anemiei sau a trombocitopeniei reprezintă măsuri suplimentare importante.

☒☒Eritropoetina are o valoare incertă la pacienții cu anemie, din cauza infiltrării medulare importante determinate de leucemie.

La pacienții cu neutropenie severă, factorii de creștere hematopoetici pot fi utilizați atunci când



neutropenia febrilă sau infecțiile constituie o problemă; nu există dovezi care să susțină utilizarea continuă a acestora [nivel de evidență II, grad de recomandare D].

Terapia LAM refractară sau recidivată

Rezistența la tratament (LAM refractară sau recidivată) reprezintă cauza principală a eșecului terapeutic, fiind mai importantă decât mortalitatea asociată cu infecții sau alte complicații ale tratamentului.

Pacienții care nu răspund la unul sau două cicluri de tratament de inducție sunt considerați refractari și au un risc foarte mare de eșec terapeutic.

Pacienți atent selecționați, pentru care există un donator HLA-compatibil, pot primi un alloSCT, deși șansele de succes sunt limitate și această procedură este asociată cu o morbiditate considerabilă [II, B].

Pentru pacienții la care această abordare nu este adecvată, BSC sau tratamentul sistemic paliativ reprezintă adesea variante rezonabile deoarece prezintă efecte toxice limitate. Prognosticul acestor pacienți este adesea grav, indiferent de tentativele terapeutice.

Pacienții care se prezintă cu recidive după o remisiune inițială pot repeta tratamentul intensiv de inducție, cu șanse de succes cu atât mai mari cu cât durata primei remisiuni a fost mai mare. Pacienții aflați la a doua remisiune sau la o remisiune ulterioară pot fi candidați la alloSCT de la un donator înrudit sau compatibil-HLA neînrudit, sau la transplant cu celule stem din cordonul ombilical.

Ghidul clinic american privind **Sindroamele Mielodisplazice** publicat în anul 2017 de **National Comprehensive Cancer Network** prevede următoarele actualizări ale recomandărilor privind tratamentul LAM față de versiunea din 2016:

PACIENȚI CU VÂRSTA SUB 60 ANI

➤ Chimioterapia de inducție

Doză standard de citarabină

Opțiuni terapeutice	Rezultatul inducției	Următoarele opțiuni
Citarabină+(idarubicină sau daunorubicină)	Număr mare de blaști	➤ Doză medie până la mare de citarabină ➤ Citarabină+(idarubicină sau daunorubicină) ➤ Citarabină+daunorubicină+midostaurin LAM cu mutație FLT3
Citarabină+daunorubicină+ cladibrină		
Citarabină+daunorubicină+midostaurin LAM cu mutație FLT3	Număr redus de blaști	➤ Citarabină+(idarubicină sau daunorubicină) ➤ Citarabină+ daunorubicină+midostaurin LAM cu mutație FLT3
Citarabină+daunorubicină pentru SMD asociate LAM	Nu se găsesc celule blastice	Se urmărește normalizarea hemogramei
Citarabină+daunorubicină+ gemtuzumab pentru LAM cu CD33+		

Doză mare de citarabină

- **Opțiuni terapeutice:**
- Citarabină+(idarubicină sau daunorubicină)



- Citarabină+idarubicină+fludarabină+ factorii de creștere hematopoetică
- **Terapia de consolidare**

Risc de recădere	Opțiuni terapeutice
Redus	Doză mare de citarabină
	Doză mare de citarabină+daunorubicină+ gemtuzumab pentru LAM cu CD33+
Moderat	Transplant alloSCT
	Doză medie până la mare de citarabină
	Doză medie până la mare de citarabină +midostaurin LAM cu mutație FLT3
	Doză mare de citarabină+daunorubicină+ gemtuzumab pentru LAM cu CD33+
Mare	Doză medie până la mare de citarabină
	Doză medie până la mare de citarabină +midostaurin LAM cu mutație FLT3
	Citarabină+daunorubicină pentru SMD asociate LAM

Tratamentul recăderilor	Opțiuni terapeutice
Mai > 12 luni de la tratamentul anterior	Studiu clinic, apoi alloSCT de la donator compatibil Fără chimioterapie anterioară, apoi alloSCT de la donator compatibil
Mai < 12 luni de la tratamentul anterior	Studiu clinic, apoi alloSCT de la donator compatibil Chimioterapie, apoi alloSCT de la donator compatibil Repetarea tratamentului de inducție, apoi anterioară

PACIENȚI CU VÂRSTA PESTE 61 ANI

Tratamentul intensiv

Opțiuni terapeutice	Rezultatul inducției	Următoarele opțiuni
Citarabină+(idarubicină sau daunorubicină sau mitoxantronă)	<ul style="list-style-type: none"> • blaști prezenți 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Citarabină+(idarubicină sau daunorubicină sau mitoxantronă) ➤ Citarabină+daunorubicină+



Citarabină+daunorubicină+ midostaurin LAM cu mutație FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • nu se găsesc celule blastice 	midostaurin în LAM cu mutație FLT3 <ul style="list-style-type: none"> ➤ Citarabină+daunorubicină pentru SMD asociate LAM ➤ Doză medie citarabină ➤ alloSCT ➤ Se urmărește normalizarea hemogramei
Citarabină+daunorubicină+ gemtuzumab pentru LAM cu CD33+		Se urmărește normalizarea hemogramei
Citarabină+daunorubicină pentru SMD asociate LAM		

➤ **Terapia de consolidare după tratament intensiv**

Opțiuni terapeutice

- alloSCT
- citarabină ± (idarubicină sau daunorubicină)
- doză medie de citarabină + midostaurin în LAM cu mutație FLT3
- citarabină+daunorubicină pentru SMD asociate LAM
- doză mare de citarabină+daunorubicină+ gemtuzumab pentru LAM cu CD33+
- tratament de întreținere cu decitabină sau azacitidină

Tratamentul recăderilor	Opțiuni terapeutice
Mai > 12 luni de la tratamentul anterior	Studiu clinic, apoi alloSCT de la donator compatibil Chimioterapie, apoi alloSCT de la donator compatibil
Mai < 12 luni de la tratamentul anterior	Studiu clinic, apoi alloSCT de la donator compatibil Repetarea tratamentului de inducție, apoi alloSCT de la donator compatibil Chimioterapie, apoi alloSCT de la donator compatibil Repetarea tratamentului de inducție, apoi anterioară

➤ **5. ASPECTE PRIVIND EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA RYDAPT MENȚIONATE ÎN RCP**

Eficacitatea Rydapt la pacienții cu LGA asociată cu mutație FLT3 a fost demonstrată într-un studiu principal, care a cuprins 717 de astfel de pacienți, a comparat Rydapt cu placebo (un preparat inactiv),



inițial prin adăugare la tratamentul cu alte medicamente împotriva cancerului, urmată de tratament cu Rydapt sau cu placebo în monoterapie la pacienții a căror boală a răspuns la tratamentul inițial. Aproximativ 51 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Rydapt și 43 % dintre cei cărora li s-a administrat placebo erau încă în viață după 5 ani.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Rydapt (care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) atunci când este utilizat pentru a trata LGA sunt neutropenie febrilă (febră și număr scăzut de celule albe, observate la aproape toți pacienții), dermatită exfoliativă (piele inflamată, care se descuamează), vărsături, durere de cap, peteșii (mici pete de sânge sub piele) și febră. Cele mai frecvente reacții adverse severe au fost neutropenie febrilă, limfopenie (număr scăzut de limfocite, un anumit tip de celule albe), infecții la locul unde a fost introdus un cateter (un tub introdus în venă), dermatită exfoliativă, concentrații crescute ale glucozei în sânge și greață (senzație de rău).

➤ 6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat rambursarea Rydapt în 5 țări ale Uniunii Europene (UE): Austria, Danemarca, Germania, Olanda, Suedia.

➤ 7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare		Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune		55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 15 țări		25
TOTAL PUNCTAJ		80

➤ 8. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Midostaurin întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Midostaurin care are indicația: „ *La pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie granulocitară acută (LGA), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu Rydapt în monoterapie.*”.

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu